

С. В. Войтехович, А. Н. Воробьев, П. Н. Гапоник, О. А. Ивашкевич

**СИНТЕЗ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ
1-R-ТЕТРАЗОЛОВ И ИХ 5-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ**

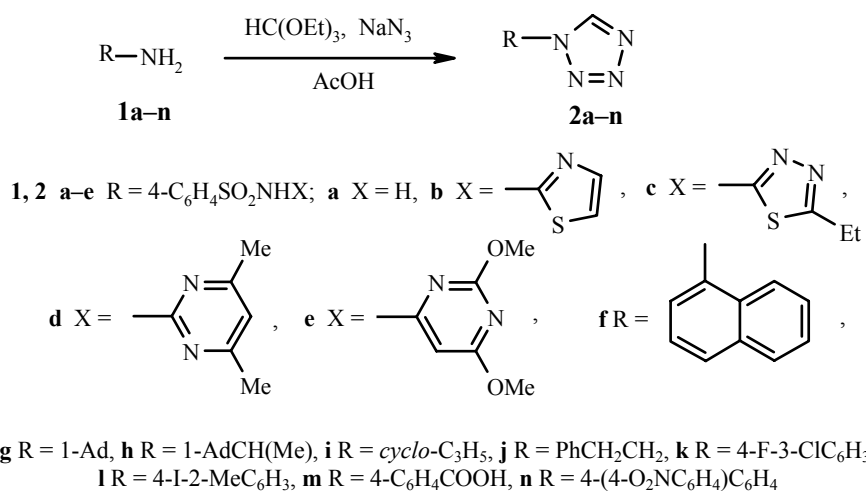
Показано, что аминопроизводные сульфаниламида, а также некоторые функционально замещенные первичные ариламины и циклоалкиламины вступают в реакцию гетероциклизации с триэтилортоформиатом и азидом натрия с образованием 1-монозамещенных тетразолов. Первичные амины ряда азолов – 5-аминотетразол, 1-метил-5-аминотетразол, 4-амино-1,2,4-триазол, а также низкоосновные ариламины (3-нитро-4-фторанилин, 2,6-дибром-4-нитроанилин) не вступают в исследуемую реакцию. Предложен эффективный метод введения аминогруппы в положение С(5) тетразольного цикла 1-арилтетразолов, основанный на щелочном расщеплении тетразольного цикла и гетероциклизации образующихся N-арилцианамидов при взаимодействии с генерируемым *in situ* азидом аммония.

Ключевые слова: 1-R-5-аминотетразолы, N-арилцианамиды, 1-R-тетразолы.

C- и N-Тетразолильные группы входят в состав ряда биологически активных соединений, многие из которых нашли применение в медицинской практике [1, 2]. Это, в первую очередь, связано с уникальной структурой тетразольного цикла, который, в зависимости от расположения заместителей, может быть биоизостером карбоксильной либо амидной группировок, обладая при этом рядом преимуществ перед ними [2, 3]. Одним из наиболее предпочтительных путей построения 1-монозамещенного тетразольного цикла, является гетероциклизация первичных аминов с триэтилортоформиатом и азидом натрия [3]. Данный процесс используется для синтеза тетразолов, исходя из первичных аминов различной природы, включая алифатические, ароматические и гетероциклические [4–9]. При этом показано, что гладко протекают реакции с участием лишь простейших алкил- и ариламинов. Обнаружено что 2,4-динитроанилин не вступает в реакцию [7], а в случае *орто*-фенилендиамина процесс завершается на стадии образования бензимидазола – продукта конденсации триэтилортоформиата с исходным амином [6]. В аналогичных условиях тиосемикарбазид образует 2-аминотиадиазол [7]. Не удалось идентифицировать продукты превращений ряда других соединений с первичной аминогруппой, в том числе гидразина, фенилгидразина, меламина и аминогуанидина [7]. Поведение других функционально замещенных первичных аминов до настоящего времени не изучено, несмотря на очевидное влияние природы заместителей на протекание реакции гетероциклизации.

В развитие этих исследований и с целью расширения препаративных
1174

возможностей рассматриваемой реакции, в представленной работе изучена гетероциклизация некоторых алкил-, арил- и гетариламинов, в том числе субстанций ряда широко известных фармацевтических препаратов, обладающих антибактериальным и противовирусным действием, включая стрептоцид, этазол, сульфадимезин, ремантадин и другие. Обнаружено, что первичные амины **1** гладко реагируют с азидом натрия и триэтилортоформиатом в среде уксусной кислоты при молярном соотношении реагентов 1:1.1:3, образуя соответствующие 1-монозамещенные тетразолы **2**.



При этом их функциональные группы не затрагиваются. Высокие выходы целевых тетразолов достигаются путем нагревания реакционной смеси при 80–95 °С в течение 4–5 ч (табл. 1).

Установлено, что 3-нитро-4-фторанилин и 2,6-дибром-4-нитроанилин в аналогичных условиях не вступают в исследуемую реакцию. По-видимому, низкая основность указанных аминов препятствует их взаимодействию с триэтилортоформиатом – начальной стадии гетероциклизации [11]. Аналогичным образом можно объяснить и тот факт, что первичные амины ряда азолов – 5-аминотетразол, 1-метил-5-аминотетразол и 4-амино-1,2,4-триазол также не вступают в изученных условиях в реакцию. Во всех случаях из реакционной среды выделены исходные амины либо их гидрохлориды.

Синтезированные 1-R-тетразолы представляют интерес не только как объекты для исследования их биологической активности, но и как синтоны для получения других функциональных производных тетразола. Известно, что некоторые 5-амино-1-арилтетразолы обладают противовоспалительной, миорелаксантажной, противоязвенной, анальгетической и другими видами биологической активности [12]. Однако возможности их практического применения существенно ограничены рядом синтетических сложностей – недоступность исходного сырья, низкие выходы продуктов и использование высокотоксичных и взрывоопасных реагентов [13–18].

Т а б л и ц а 1

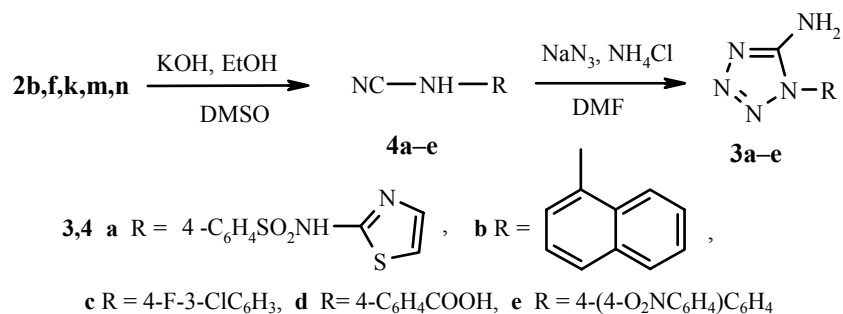
Физико-химические характеристики 1-монозамещенных тетразолов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₇ H ₇ N ₅ O ₂ S	<u>37.48</u>	<u>3.59</u>	<u>30.86</u>	205 (разл.)	57
		37.33	3.13	31.09		
2b	C ₁₀ H ₈ N ₆ O ₂ S ₂	<u>38.60</u>	<u>2.49</u>	<u>27.10</u>	235 (разл.)	96
		38.95	2.62	27.26		
2c	C ₁₁ H ₁₁ N ₇ O ₂ S ₂	<u>39.98</u>	<u>3.44</u>	<u>28.68</u>	193–195	66
		39.16	3.29	29.06		
2d	C ₁₃ H ₁₃ N ₇ O ₂ S	<u>47.28</u>	<u>3.87</u>	<u>29.40</u>	215–217	98
		47.12	3.95	29.59		
2e	C ₁₃ H ₁₃ N ₇ O ₄ S	<u>43.19</u>	<u>3.90</u>	<u>27.07</u>	195–197	58
		42.97	3.61	26.98		
2f	C ₁₁ H ₈ N ₄	<u>67.41</u>	<u>4.29</u>	<u>28.68</u>	95–96	73
		67.34	4.11	28.55		
2g	C ₁₁ H ₁₆ N ₄	<u>64.77</u>	<u>8.01</u>	<u>27.58</u>	135–137*	84
		64.68	7.89	27.43		
2h	C ₁₃ H ₂₀ N ₄	<u>67.34</u>	<u>8.75</u>	<u>24.39</u>	133–135	85
		67.21	8.68	24.12		
2i	C ₄ H ₆ N ₄	<u>43.88</u>	<u>5.60</u>	<u>50.90</u>	42–44	74
		43.63	5.49	50.88		
2j	C ₉ H ₁₀ N ₄	<u>61.85</u>	<u>5.62</u>	<u>32.11</u>	61–63	71
		62.05	5.79	32.16		
2k	C ₇ H ₄ N ₄ ClF	<u>42.22</u>	<u>1.99</u>	<u>28.50</u>	97–98	89
		42.34	2.03	28.22		
2l	C ₈ H ₇ N ₄ I	<u>33.70</u>	<u>2.80</u>	<u>20.40</u>	93–94	73
		33.59	2.47	19.58		
2m	C ₈ H ₆ N ₄ O ₂	<u>50.60</u>	<u>3.11</u>	<u>29.62</u>	255–256	91
		50.53	3.18	29.46		
2n	C ₁₃ H ₉ N ₅ O ₂	<u>58.30</u>	<u>3.30</u>	<u>26.68</u>	257–259	91
		58.43	3.39	26.31		
3a	C ₁₀ H ₉ N ₇ O ₂ S ₂	<u>37.39</u>	<u>2.90</u>	<u>30.11</u>	225 (разл.)	74
		37.14	2.81	30.32		
3b	C ₁₁ H ₉ N ₂	<u>62.45</u>	<u>4.41</u>	<u>33.30</u>	230–232	80
		62.55	4.29	33.16		
3c	C ₇ H ₅ ClFN ₅	<u>39.50</u>	<u>2.50</u>	<u>32.88</u>	188–189	76
		39.36	2.36	32.79		
3d	C ₈ H ₇ N ₅ O ₂	<u>46.90</u>	<u>3.56</u>	<u>34.28</u>	290 (разл.)	91
		46.83	3.44	34.13		
3e	C ₁₃ H ₁₀ N ₆ O ₂	<u>55.46</u>	<u>3.77</u>	<u>29.50</u>	209–211	85
		55.32	3.57	29.77		

* Т. пл. 130–132, 140–141 °С [10].

Как показано нами, соединения данного ряда, в частности, тетразолы **3a–e** могут быть легко получены рециклизацией 1-арилтетразолов **2**, включающей щелочное расщепление тетразолов и последующее азидирование промежуточных N-арилцианамидов **4**. Отметим высокие выходы целевых продуктов, достигнутые на каждой стадии процесса (табл. 1). Кроме того, предложенный путь введения аминогруппы в положение C(5) 1-арилтетразолов значительно более прост в экспериментальном исполнении по сравнению с ранее описанными [17].

Весьма важно, что 5-амино-1-арилтетразолы **3a–e** получены в качестве единственных продуктов взаимодействия соответствующих цианамидов с избытком азид аммония, образующегося *in situ* из азид натрия и хлорида аммония. N-(Тетразол-5-ил)анилины, которые могут образоваться



как побочные продукты, обнаружены не были. Тем самым подтверждаются результаты работ [13, 17], указывающие на региоселективность циклизации гуанидинийазидов, промежуточно образующихся в ходе реакции в результате присоединения азид-иона к нитрильной группе цианамидов.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H соединений **2a-n** **3a-e**

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	
	HC _{цикл}	другие сигналы
2a	10.18	8.08–8.13 (4H, м, C ₆ H ₅); 7.55 (2H, уш. с, NH ₂)
2b	10.15	8.04–8.10 (4H, м, C ₆ H ₅); 7.28 (1H, д, $J = 4.6$, HC=); 6.87 (1H, д, $J = 4.6$, HC=)
2c	10.11	8.05–8.11 (4H, м, C ₆ H ₅); 2.83 (2H, к, $J = 8.9$, CH ₂); 1.22 (3H, т, $J = 8.9$, CH ₃)
2d	10.15	8.14–8.19 (4H, м, C ₆ H ₅); 6.72 (1H, с, HC=); 2.26 (6H, с, 2CH ₃)
2e	10.18	8.15–8.20 (4H, м, C ₆ H ₅); 5.98 (1H, с, HC=); 3.80 (3H, с, CH ₃); 3.75 (3H, с, CH ₃)
2f	9.96	7.44–8.32 (7H, м, C ₆ H ₅)
2g	9.50	2.19 (9H, с, Ad); 1.74 (6H, с, Ad)
2h	9.41	4.46 (1H, к, $J = 7.0$, CH); 1.20–1.98 (15H, м, Ad); 1.46 (3H, д, $J = 7.0$, CH ₃)
2i	9.45	3.90–4.11 (1H, м, CH); 1.12–1.21 (4H, м, 2CH ₂)
2j	9.26	7.15–7.27 (5H, м, C ₆ H ₅); 4.73 (2H, т, $J = 7.2$, CH ₂); 3.19 (2H, т, $J = 7.2$, CH ₂)
2k	10.08	7.64–8.31 (3H, м, C ₆ H ₅)
2l	9.80	7.75–8.00 (2H, м, C ₆ H ₅); 7.28–7.33 (1H, м, C ₆ H ₅); 2.11 (3H, с, CH ₃)
2m	10.18	8.00–8.24 (4H, м, C ₆ H ₅)
2n	10.16	7.94–8.40 (4H, м, C ₆ H ₅)
3a*		10.23 (2H, уш. с, NH ₂); 7.65–7.70 (4H, м, C ₆ H ₅); 7.20 (1H, д, $J = 4.6$, CH); 6.78 (1H, д, $J = 4.6$, CH)
3b		7.38–8.31 (7H, м, C ₆ H ₅); 5.32 (2H, уш. с, NH ₂)
3c		7.57–7.91 (3H, м, C ₆ H ₅); 6.94 (2H, уш. с, NH ₂)
3d		7.66–8.18 (4H, м, C ₆ H ₅); 6.99 (2H, уш. с, NH ₂)
3e		7.50–8.30 (8H, м, 2C ₆ H ₅); 5.91 (2H, уш. с, NH ₂)

* Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 112.3 (C, C₍₄₎-тиазол); 127.9 (2C, C₆H₅); 128.4 (C, C₆H₅); 131.1 (2C, C₆H₅); 139.8 (C, C₆H₅); 146.5 (C, C₍₅₎-тиазол); 158.5 (C, C₍₅₎-тетразол); 172.7 (C, C₍₂₎-тиазол).

Полученные соединения идентифицированы на основании данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии (табл. 2). Характеристичным для 1-монозамещенных тетразолов **2** является синглет протона при атоме С(5) тетразольного цикла, лежащий в спектрах ЯМР ^1H в области 9.3–10.2 м. д. [4–9]. В ИК спектрах N-арилцианамидов **4** присутствует сильная полоса поглощения в области 2210–2250 см^{-1} , относящаяся к валентным колебаниям связи $\text{C}\equiv\text{N}$, а также полосы поглощения в области 3100–3500 и 1580–1620 см^{-1} , характерные для валентных и деформационных колебаний связи N–H. В ИК спектрах 5-амино-1-арилтетразолов **3** имеются полосы поглощения валентных (3100–3400 см^{-1}) и деформационных (1580–1600 см^{-1}) колебаний связей первичной аминогруппы N–H. Сигнал атома углерода тетразольного цикла в спектре ЯМР ^{13}C тетразола **3a** проявляется при 158.5 м. д., что соответствует таковому для 5-амино-1-R-тетразолов [17–19]. Строение соединения **3b** подтверждено нами также данными РСА [20].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Tesla BS 567A (100 и 25 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). ИК спектры сняты на спектрометре Shimadzu FTIR-8601 в тонком слое чистых веществ, помещенных в алмазную кювету. Индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel 60/Kieselgur F₂₅₄.

1-Монозамещенные тетразолы 2a–п (общая методика). К суспензии 0.1 моль первичного амина или соответствующего гидрохлорида и 7.2 г (0.11 моль) азид натрия в 44 мл (0.3 моль) триэтилортоформиата при перемешивании добавляют 40 мл ледяной уксусной кислоты и смесь нагревают, перемешивая на кипящей водяной бане в течение 4–5 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 0.2 моль концентрированной соляной кислоты и 50 мл воды. Выпавший осадок отделяют фильтрованием, промывают водой и сушат. Полученные тетразолы перекристаллизовывают из ацетонитрила (**2a–e**), 2-пропанола (**2f–m**) или смеси этанол–ДМФА (**2n**).

N-Арилцианамиды 4a–e (общая методика). К суспензии 0.01 моль 1-арилтетразола **2b, f, k, m, n** в 6 мл 10% водного раствора KOH (для синтеза цианамидов **4a, d** используют 6 мл 20% раствора KOH) при постоянном перемешивании по каплям добавляют 10 мл ДМСО. При этом наблюдается интенсивное выделение газа, сопровождающееся саморазогревом реакционной смеси. Реакционную смесь продолжают перемешивать в течение 15–20 мин после окончания визуального наблюдаемого выделения азота, затем разбавляют водой до 80 мл, подкисляют соляной кислотой до pH 3–4 и выдерживают при 5–10 °C до выпадения осадка. Полученные продукты отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме.

N-(1-Тиазол-2-ил)-4-цианаминобензолсульфонамид (4a). Выход 91%. Т. пл. 215–217 °C (из ацетонитрила). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2234 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3190, 1600 (N–H), 1326 (S=O). Найдено, %: C 43.05; H 2.60; N 20.39. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 42.85; H 2.88; N 19.99.

1-Нафтилцианамид (4b). Выход 96%. Т. пл. 133–134 °C (из 2-пропанола) (135 °C [21]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2233 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3182, 1585 (N–H).

4-Фтор-3-хлорфенилцианамид (4c). Выход 87%. Т. пл. 100–101 °C (из 2-пропанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2241 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3171, 1612 (N–H). Найдено, %: C 48.85; H 2.39; N 15.65. $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClFN}_2$. Вычислено, %: C 49.29; H 2.36; N 16.42.

4-(Цианамино)бензойная кислота (4d). Выход 74%. Т. пл. выше 350 °C (переосаждение через натриевую соль). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2237 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3344, 1612 (N–H). Найдено, %: C 59.19; H 3.58; N 17.18. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59.26; H 3.73; N 17.28.

4-(4-Нитрофенил)фенилцианамид (4e). Выход 95%. Т. пл. 252–254 °C (из смеси этанол–ДМФА). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2245 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3197, 1593 (N–H). Найдено, %: C 65.09; H 3.98; N 17.77. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 65.27; H 3.79; N 17.56.

5-Амино-1-арилтетразолы 3a–e (общая методика). Суспензию 0.01 моль цианамид

4a–e, 0.015 моль азидата натрия и 0.02 моль хлорида аммония в 25 мл ДМФА перемешивают при 70–80 °С в течение 3–4 ч, после чего к реакционной смеси добавляют 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из ацетонитрила (**3a**), 2-пропанола (**3b,c**), пересаждают из смеси ДМФА–вода (**3e**) или очищают через натриевую соль (**3d**).

Работа выполнена в рамках государственной программы фундаментальных исследований "Биоорганосинтез", а также проекта ХО1-273, поддержанного Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва, 2000, **1–2**.
2. S. J. Wittenberger, *Org. Prep. Proced. Int.*, **26**, 499 (1994).
3. R. N. Butler, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Eds.), Pergamon Press, Oxford, 1996, **4**, 621.
4. П. Н. Гапоник, В. П. Каравай, *ХГС*, 1422 (1985).
5. П. Н. Гапоник, В. П. Каравай, Ю. В. Григорьев, *ХГС*, 1521 (1985).
6. П. Н. Гапоник, В. П. Каравай, И. Е. Давшко, М. М. Дегтярик, А. Н. Богатиков, *ХГС*, 1528 (1990).
7. Ю. В. Григорьев, И. И. Маруда, П. Н. Гапоник, *Изв. НАН Беларуси, Сер. хим. наук*, № 4, 86 (1997).
8. S. V. Voitekhovich, P. N. Gaponik, A. S. Lyakhov, O. A. Ivashkevich, *Polish J. Chem.*, **75**, 253 (2001).
9. П. Н. Гапоник, С. В. Войтехович, И. И. Маруда, А. А. Кулак, О. А. Ивашкевич, *Изв. НАН Беларуси, Сер. хим. наук*, № 3, 62 (2001).
10. В. В. Сараев, Е. Л. Голод, *ЖОрХ*, **33**, 629 (1997).
11. П. Н. Гапоник, Дис. докт. хим. наук, Минск, 2000.
12. T. Schelenz, *J. Prakt. Chem.*, **342**, 205 (2000) и цитируемая там литература.
13. W. L. Garbrecht, R. M. Herbst, *J. Org. Chem.*, **18**, 1014 (1953).
14. R. Imhof, D. W. Ladner, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.*, **42**, 3709 (1977).
15. E. Zbiral, W. Schoerhuber, *Liebigs Ann. Chem.*, 1870 (1982).
16. F. R. Atherton, R. W. Lambert, *Tetrahedron*, **39**, 2599 (1983).
17. M. S. Congreve, *Synlett*, 359 (1996).
18. R. A. Batey, D. A. Powell, *Organic Lett.*, **2**, 3237 (2000).
19. W. Bocian, J. Jazwinski, W. Kozminski, L. Stefaniak, G. A. Webb, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1327 (1994).
20. A. S. Lyakhov, A. N. Vorobiov, P. N. Gaponik, L. S. Ivashkevich, Vad. E. Matulis, O. A. Ivashkevich, *Acta Crystallogr.*, **C59**, 690 (2003).
21. H. H. Capps, W. M. Dehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 4301 (1932).

Научно-исследовательский институт
физико-химических проблем
Белорусского государственного университета,
Минск 220080
e-mail:azole@bsu.by,
e-mail:azole@lut.by

Поступило в редакцию 20.02.2003